

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-294831

(43) 公開日 平成5年(1993)11月9日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/44	A C L	7252-4C		
9/32		7329-4C		
9/36		7329-4C		
47/02	D	7433-4C		
47/32	D	7433-4C		

審査請求 未請求 発明の数 1 (全 15 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願平3-355985	(71) 出願人	000006725
(62) 分割の表示	特願昭62-108762の分割		吉富製薬株式会社
(22) 出願日	昭和62年(1987)4月30日		大阪府大阪市中央区平野町2丁目6番9号
(31) 優先権主張番号	8 6 1 0 5 7 2	(71) 出願人	000005245
(32) 優先日	1986年4月30日		藤沢薬品工業株式会社
(33) 優先権主張国	イギリス (G B)		大阪府大阪市中央区道修町3丁目4番7号
		(72) 発明者	クット イングマル レョーヴグレーン
			スウェーデン国、エス-435 00 ミヨル
			ンリュッケ、ヴィオリンペーゲン 2デー
		(72) 発明者	オーケ グンナル ヒールブランド
			スウェーデン国、エス-434 00 クング
			スパッカ、スネードロッペベーゲン 6
		(74) 代理人	弁理士 高島 一
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 内服用新規医薬製剤

(57) 【要約】

【構成】 オメプラゾールとアルカリ化合物、オメプラゾールのアルカリ塩またはオメプラゾールのアルカリ塩とアルカリ化合物を含む核部分、該核部分の上に形成された1層以上の中間被覆層および更にこの上に設けられた腸溶皮膜とから構成されており、前記中間被覆層が、水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤または重合体で水溶性のフィルム形成化合物とからなるか、あるいは水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤または重合体で水溶性のフィルム形成化合物とpH緩衝性アルカリ化合物とからなる経口医薬製剤（但し、核部分がオメプラゾールとアルカリ化合物からなり、中間被覆層が2層以上から構成されていて、核部分側の中間被覆層にpH緩衝性アルカリ化合物が含まれている経口医薬製剤を除く）。

【効果】 オメプラゾール製剤の長期保存安定性が確保できる。

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 活性成分としてオメプラゾールを含有する経口医薬製剤において、オメプラゾールとアルカリ化合物、オメプラゾールのアルカリ塩またはオメプラゾールのアルカリ塩とアルカリ化合物を含む核部分、および該核部分の上に1層以上の不活性中間被覆層とから構成されており、前記中間被覆層は水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤または重合体で水溶性のフィルム形成化合物とからなるか、あるいは水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤または重合体で水溶性のフィルム形成化合物とpH緩衝性アルカリ化合物とからなり、かつアルカリ核部分と腸溶皮膜である外層との間にあることを特徴とする、経口医薬製剤（但し、核部分がオメプラゾールとアルカリ化合物からなり、不活性中間被覆層が2層以上から構成されていて、核部分側が水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤または重合体で水溶性のフィルム形成化合物とpH緩衝性アルカリ化合物とからなり、腸溶皮膜側が水溶性ないし水で急速に分解する錠剤の賦形剤または重合体で水溶性のフィルム形成化合物とからなり、かつ不活性中間被覆層が核部分と腸溶皮膜である外層との間にある経口医薬製剤を除く）。

【請求項2】 前記中間被覆層が1種以上の酸化マグネシウム、水酸化マグネシウムまたは複合物質($Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ または $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$)（但し、式中nは2未満の非整数である）からなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項3】 前記中間被覆層が2層以上からなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項4】 前記中間被覆層がヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースまたはポリビニルピロリドンからなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項5】 前記アルカリ化合物が1種以上の、酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、炭酸、磷酸またはクエン酸の各アルミニウム塩、カルシウム塩、ナトリウム塩またはカリウム塩、複合アルミニウム／マグネシウム化合物： $Al_2O_3 \cdot 6MgO \cdot CO_2 \cdot 12H_2O$ または $MgO \cdot Al_2O_3 \cdot 2SiO_2 \cdot nH_2O$ （但し、nは2未満の非整数）からなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項6】 前記アルカリ核部分がオメプラゾールのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩またはアンモニウム塩のようなアルカリ塩からなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項7】 前記アルカリ核部分が不活性アルカリ化合物と混合されたオメプラゾールのアルカリ塩からなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【請求項8】 前記腸溶皮膜がヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、セルロースアセテートフタレ

ート、メタクリル酸／メタクリル酸メチルエステル共重合体またはポリビニルアセテートフタレートからなることを特徴とする請求項1記載の製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は経口投与用のオメプラゾールを含有する新規安定な医薬製剤に関する。

【0002】

【従来技術】 たとえば EPA1 0 005 129 からは、オメプラゾール、すなわち5-メトキシ-2-((4-メトキシ-3, 5-ジメチル-2-ピリジニル)メチル)スルフィニル)-1H-ベンズイミダゾールは胃酸分泌の強力な抑制剤であることが知られている。オメプラゾールは胃液の分泌に対して強力な抑制作用を示し(Lancet, Nov. 27, 1982, p.1223~1224)、胃、十二指腸潰瘍の治療に使用することができる。しかしながら、オメプラゾールは酸反応媒体や中性媒体で分解/変換を受ける。4より小さいpH値の水溶液でのオメプラゾールの半減期は10分より短い。また中性のpH値では分解は急速に進み、例えばpH=7ではオメプラゾールの半減期は約14時間であるのに対し、高pH値では溶液中での安定度はずっと良い(Pilbrant, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl. 108) p.113-120)。安定度の側面は固相でも同様である。オメプラゾールの分解は酸性反応化合物によって接触され、アルカリ性反応化合物との混合物で安定化される。オメプラゾールの安定度は湿気や有機溶媒によっても影響される。

【0003】 オメプラゾールの安定性についていわれていることから、小腸に分解せずに到達するためにはオメプラゾールの経口投薬形は酸性、反応性の胃液との接触から保護しなければならないことは明らかである。

【0004】 ヒトの薬学研究において、オメプラゾールの製剤投薬形からの解離速度はオメプラゾールの一般循環系への総吸収度に影響しうることが分かった(Pilbrant, Cederberg: Scand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl. 108) p.113-120)。充分生体で有効なオメプラゾールの投薬形は胃腸管の中央に近い部分で急速に活性薬品を解離しなければならない。

【0005】 オメプラゾールを酸性の胃液との接触から防ぐようなオメプラゾールの製剤投薬形を得るためには、核部分は腸溶皮膜で被覆されなければならない。従来の腸溶皮膜は、しかしながら、酸性化合物で作られている。もしそのような従来の腸溶皮膜で被われるならば、オメプラゾールはそれとの直接、間接の接触によって急速に分解し、その結果その製剤はひどく変色し、時間の経過とともにオメプラゾール含量を失う。

【0006】 貯蔵安定性を向上させるためには、オメプラゾールを含む核部分はアルカリ反応成分をも含まなければならない。そのようなアルカリ性核部分が或る量の従来の腸溶皮膜用ポリマー、たとえばセルロースアセテ

ートフタレート—それはその皮膜と核に含まれる活性医薬品との小腸の中央部での溶解を可能にするが一で腸溶皮膜を施されるとき、それは胃液、水を腸溶皮膜を通して核部分内にある程度拡散させることもでき、その間、その投薬形は小腸に注がれる迄は胃の中に存在する。胃液の拡散水は腸溶皮膜層の極めて近くで核部分を溶解し、そこで被覆投薬形の内部でアルカリ溶液を形成する。このアルカリ溶液は腸溶皮膜と干渉し、最終的にはそれを溶解する。

【0007】オメブラゾールの腸溶皮膜を施した投薬形は上に引用したScand. J. Gastroenterology, 1985; 20 (suppl.) 113-120頁にPilbrantとCederberg によって報告された。この文献は従来の腸溶皮膜を施した投薬形を述べており、それが臨床研究には受容できる貯蔵安定性を持つと述べている。この投薬形の安定性は市販される製剤の投薬形に要求される長期貯蔵の間には不十分であることが後になって分かった。

【0008】もしオメブラゾールを従来通りに調製するならば、特に耐湿性の点で、安定性は満足できないものである。その不都合をできるだけ少なくするために特殊な防湿包装が採用された。しかしながらこれは今日の医薬品流通システムではその問題点に対する満足すべき解決を何らもたらさないのみならず、コストの増大に導く。この様な事情から、安定性の良いオメブラゾールの新規な腸溶製剤の開発が要請されていた。

【0009】DE-A1 3 046 559 には投薬形に被覆する方法が記載されている。最初、投薬形は微結晶性セルロースを含む水不溶性層で、次いで結腸で活性医薬を解離する投薬形を達成するために第2腸溶皮膜で、被覆される。この製剤方法では、オメブラゾールが小腸で所望の解離を行わないであろう。

【0010】US-A 2 540 979は腸溶皮膜を施した経口投薬形を記載しているが、それによれば、腸溶皮膜は水不溶性“ワックス”層の第2および/または第1コーティングと組み合わせられている。この調製方法はオメブラゾールを含む核部分には適用できない、というのはセルロースアセテートフタレート (CAP) のような物質とオメブラゾールとの直接接触がオメブラゾールの分解と変色を惹き起こすからである。

【0011】DE-B2 23 36 218 は1種以上の従来の腸溶皮膜ポリマーと1種以上の不溶性セルロース誘導体との混合物からなる透析膜を製造する方法を記載する。この様な膜は胃液中でオメブラゾールを適切に保護しない。

【0012】DE-A1 1 204 363 は3層被覆方法を説明する。第1層は胃液で溶解するが、腸液では不溶性である。第2層はpHに係わりなく水溶性であり、第3層は腸溶皮膜である。DE-A1 1 617 615 に記載された製剤法のみならず、この製剤法もまた胃液中では溶けないが腸液中ではゆっくり溶ける投薬形をもたらす。このような製剤法はオメブラゾールには用いることができず、この

場合、小腸での医薬品の急速な解離が必要とされる。

【0013】DE-A1 12 04 363 は回腸での医薬品の解離を達成するために3層を被覆することを述べているが、このような目的は本発明の範囲外である。GB-A1 485 676 は活性医薬および泡起系、たとえば炭酸塩および/または重炭酸塩と製薬上受容される酸との組み合わせ、を含む核に腸溶皮膜を施すことにより小腸内で泡立つような製剤を得る方法を述べている。この製剤はオメブラゾールを含む医薬品投薬形には採用することができない。というのは核の中のオメブラゾールと接する酸の存在がオメブラゾールの分解をもたらすことになるからである。

【0014】W0/85/03436 は一定のpHと一定の拡散速度を保持するために、たとえば磷酸二水素ナトリウムのような緩衝剤成分を混合した活性医薬を含む核部分が拡散を制御する第1コーティングで被覆された医薬製剤を記載する。この製剤は小腸での迅速な解離が望ましい場合、オメブラゾールに採用できない。腸溶皮膜を核部分に直接適用することはまた、オメブラゾールを含むそのような投薬形の貯蔵安定性に悪影響を与える。

【0015】

【発明が解決しようとする課題】このようにオメブラゾール製剤の安定性は充分なものではなく、また耐湿性に乏しいため、従来は特殊な防湿包装が施されていたが、この様な方法は現実の医薬の流通状態を考えると必ずしも万全なものとはいいがたく、かつ特殊な防湿包装の使用は経済上不利である。従って、安定性のよいオメブラゾール腸溶性製剤の開発が必要であった。

【0016】本発明の目的は酸媒体中で耐溶解性であり、中性からアルカリ性媒体中で迅速に溶解し、長期貯蔵中安定性の良い、腸溶皮膜を施したオメブラゾールの投薬形を提供することである。

【0017】

【課題を解決するための手段】本発明の新規投薬形は次のような特徴を有する。即ちオメブラゾールをアルカリ化合物と混合し、またはオメブラゾールのアルカリ塩を任意にアルカリ化合物と混合したものからなる核部分を2以上の層(特に、2または3層)で被覆し、その場合第1層/複数の第1層は水溶性であるか、水で急速に分解し、非酸性かまたは不活性の製薬上受容できる物質から成っている。この第1層はアルカリ性核部分を腸溶皮膜である外層から分離する。最後の腸溶皮膜を施された投薬形は、長期貯蔵中その投薬形の良い安定性を得るために適当な方法で処理されて、水分を極く低レベルに減らしている。

【0018】核部分

最終混合物における好ましい濃度のオメブラゾールを得るために、オメブラゾールは不活性の、好ましくは水溶性の、慣用の医薬成分と、そしてアルカリ性または不活性の、製薬上受容される物質(それは水が混合物の粒子

5

に吸着されるかまたは少量の水が混合物に添加されるとき、各オメガラゾール粒子の回りにpH=7以上、好ましくはpH=8以上の“局所的pH(micro-pH)”を作りだす)と混合される。このような物質は磷酸、炭酸、クエン酸または弱い無機酸または有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩；制酸剤に普通使用される物質、たとえば水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、水酸化マグネシウム等；酸化マグネシウムまたは複合物質、たとえば $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Mg}_3\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (但し、nは2未満の非整数)または類似化合物；有機pH緩衝剤、たとえばトリヒドロキシメチルアミノメタンまたは他の類似の製薬上受容されるpH緩衝剤の中から選ぶことができるが、これらに限定されるものではない。粉末混合物の安定な高pH値はオメガラゾールのアルカリ性塩、たとえばオメガラゾールのナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等を用いることにより達成することができるが、これら物質はたとえばEP-A2-124 495、単独または既述のように慣用の緩衝剤との組み合わせの形で記載されている。

【0019】粉末混合物は次いで慣用の製薬工程で小球、たとえばベレット、錠剤、軟または硬ゼラチンカプセルに調製される。ベレット、錠剤、ゼラチンカプセルは次の加工のための核部分として使用される。

【0020】分離層

オメガラゾールを含有するアルカリ性核部分は遊離のカルボキシル基を含む腸溶皮膜ポリマーから分離しなければならない、そのポリマーはさもないと被覆工程中または貯蔵中にオメガラゾールの分解/変色を引き起こすからである。次に分離層と称する中間被覆層はまたpH緩衝帯の作用をするが、その中で、外側からアルカリ核部分内に拡散する水素イオンは、そのアルカリ核部分から被覆された物質の表面へ拡散する水酸イオンと反応することができる。分離層のpH緩衝性はさらにその層に、通常の制酸剤の調製に使用される化合物群、たとえば酸化マグネシウム、水酸化マグネシウム、炭酸マグネシウム、水酸化アルミニウム、水酸化カルシウム、炭酸アルミニウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸カルシウム；アルミニウム/マグネシウム複合物質、たとえば $\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 6\text{MgO} \cdot \text{CO}_2 \cdot 12\text{H}_2\text{O}$ ($\text{Mg}_3\text{Al}_2(\text{OH})_{16}\text{CO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$)、 $\text{MgO} \cdot \text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2 \cdot n\text{H}_2\text{O}$ (nは前記と同意義)または類似化合物；あるいは他の製薬上受容されるpH緩衝剤、たとえば磷酸、クエン酸または他の適当な弱無機または有機酸のナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩から選ばれた物質を導入することにより強化することができる。分離層は1以上の水溶性不活性層からなり、任意にpH緩衝性化合物を含んでいる。

【0021】分離層は核部分—ベレットまたは錠剤—に

6

対し、慣用のコーティング方法により、適当なコーティング用パンかまたはコーティング溶液として水および/または慣用の有機溶媒を使用した流動床装置において適用することができる。分離層用物質は製薬上受容される水溶性の不活性化化合物またはフィルムコーティングの適用に使用されるポリマー、たとえば糖、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、ポリビニルアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート等の中から選ばれる。分離層の厚さは2μm以上であり、小球ベレットの場合、好ましくは4μm以上、錠剤の場合、好ましくは10μm以上である。

【0022】錠剤の場合、コーティングを適用するための他の方法は乾燥コーティング技術によって行うことができる。最初、オメガラゾールを含む錠剤は前記したように、圧縮される。この錠剤の周囲に適当な錠剤成形機を用いて1層が圧縮される。外側の分離層は製薬上受容される水溶性か水で急速に分解する錠剤の賦形剤から成っている。分離層は1mm以上の厚さを有する。通常の可塑剤、着色剤、色素、二酸化チタン、タルクおよび他の添加剤もまた分離層に含有させることができる。ゼラチンカプセルの場合、ゼラチンカプセルは自身分離層としての作用をする。

【0023】腸溶皮膜層

腸溶皮膜層は慣用のコーティング技術、たとえばバンコーティングまたはポリマーの水および/または適当な有機溶媒の溶液を用いるか、前記ポリマーのラテックスサスペンションを用いた流動床コーティングによって、前記中間被覆を施された核部分に適用される。腸溶皮膜ポリマーとしては、たとえば、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリビニルアセテートフタレート、カルボキシメチルエチルセルロース、メタクリル酸/メタクリル酸メチルエステル共重合体、たとえば商品名 Eudragit (商標) L12.5または Eudragit (商標) L 100 (レーム ファルマ) として知られる化合物、または腸溶皮膜として使用される類似化合物が使用される。腸溶皮膜はまた水をベースにしたポリマー分散液、たとえば商品名 Aquateric (商標) (FMC Corporation), Eudragit (商標) L 100-55 (レーム ファルマ), Coating CE 5142 (BASF) を使用して適用することができる。腸溶皮膜層は任意に、製薬上受容される可塑剤、たとえばセタノール、トリアセチン、クエン酸エステル、たとえば商品名 Citroflex (商標) (Pfizer) として知られるもの、フタル酸エステル、コハク酸ジブチル、または類似の可塑剤を含むことができる。可塑剤の量は通常各腸溶皮膜ポリマーに応じて最適な量にすることができ、通常は腸溶皮膜ポリマーの1~20%の範囲である。タルク、着色剤、色素などの分散剤もまた腸溶皮膜層に含ませることができる。

【0024】かくして、本発明による特別な製剤はオメブラゾールとアルカリ化合物を含む核部分あるいはオメブラゾールのアルカリ塩と任意にアルカリ反応化合物を含む核部分からなる。アルカリ核部分および／または活性成分（オメブラゾール）のアルカリ塩はオメブラゾールの安定性を高める。水に懸濁された核部分は腸溶皮膜に使用されるポリマーが丁度溶解する溶液のpHより高いpHを持つ溶液または懸濁液を形成する。核部分は、任意に腸溶皮膜からアルカリ核部分を分離するpH緩衝物質を含む、不活性水溶性のまたは水で急速に分解するコーティングで被覆される。この分離層がないと、胃液に対する抵抗性があまりにも短くなりそして／または投薬形の貯蔵安定性が極端に短くなる。中間被覆された投薬形は最終的にその投薬形を酸媒体に不溶性にするが、中性からアルカリ性の媒体、たとえば小腸の中心部分（溶解が求められる場所）に存在する液体では急速に分解／溶解する、腸溶皮膜で被覆される。

【0025】最終投薬形

最終投薬形は腸溶皮膜を施された錠剤またはカプセルのいずれでもよく、あるいは腸溶皮膜ベレットの場合、硬ゼラチンカプセルまたはサッシュ（Sachets）に分散されたベレット、または錠剤に調製されたベレットでもよい。オメブラゾールを含む最終投薬形（腸溶皮膜錠剤、カプセルまたはベレット）中の水分量は低く、好ましくは1.5重量％以下に保つことが、貯蔵中長期安定性にとって不可欠である。従って、腸溶皮膜ベレットで充填*

表1 錠剤核部分用配合処方（mg）

処方No.	1	2	3	4	5
オメブラゾール	15.0	15.0	15.0	15.0	15.0
ラクトース	134.0	119.0	119.0	118.8	118.5
ヒドロキシプロピルセルロース （低置換度）	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
ヒドロキシプロピルセルロース	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
タルク	5.0	5.0	5.0	5.0	5.0
燐酸水素二ナトリウム	-	-	-	0.2	-
ラウリル硫酸ナトリウム	-	-	-	-	0.5
酸化マグネシウム	-	15.0	-	-	-
水酸化マグネシウム	-	-	15.0	15.0	15.0
合成ヒドロタルサイト (Al ₂ O ₃ ・6MgO・CO ₂ ・12H ₂ O)	-	-	-	-	-
計	160.0	160.0	160.0	160.0	160.0

【0029】

【表2】

表2 皮膜用配合処方（mg）

処方 No.	I	II
--------	---	----

*された硬ゼラチンカプセルを含む最終包装は乾燥剤も含んでいるが、それはカプセル内に充填された腸溶皮膜ベレット中の水分量が1.5重量％を越えないレベルに、ゼラチン殻の水分を減らす。

【0026】方法

経口投薬形の製造方法は本発明の他の側面である。核部分の形成後、核部分は初めに分離層で、次いで腸溶皮膜層で被覆される。コーティングは上述のように行なわれる。本発明による製剤は、胃酸分泌を減少するおよび／または胃腸細胞保護効果を与える点において特に有利である。それは1日当たり1回から数回投与される。活性物質の代表的な1日当たり投与量は色々であり、種々の要因たとえば患者の個別の要求、投与方法、疾病などによる。一般に、1日当たり投与量はオメブラゾール1～400mgの範囲である。新規経口投薬形を用いたこの様な条件の治療方法は本発明の更に他の側面をなすものである。

【0027】

【実施例】本発明は以下の実施例で詳細に説明する。

実施例1

色々なマグネシウム化合物の効果を腸溶皮膜錠剤の形で評価した。錠剤核部分は最初表1に掲げた配合処方に従って公知の技術により作り、続いて表2に示す分離層と腸溶皮膜層を適用した。

【0028】

【表1】

9	10
分離層（内側）：	
ヒドロキシプロピルセルロース	- 2.0
水酸化マグネシウム	- -
合成ヒドロタルサイト	- -
分離層（外側）：	
ヒドロキシプロピルセルロース	- 2.0
腸溶皮膜層：	
ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	7.0 7.0
セチルアルコール	0.5 0.5

【0030】かくして得られた錠剤をそのままオープンで所謂促進条件、即ち40℃、75%相対湿度で貯蔵して、外観の経時変化を観察した。このような条件下での6ヶ月の貯蔵は常温での3年間の貯蔵に相当する。この事はもし医薬品が上記条件で約1週間元のままであるならば、実地の使用にとって充分な高安定性が確保されう*

*ることを意味する。その結果は表3にまとめて示す。ここで、核部分が2～5で、皮膜層がIIである製剤が本発明例であり、それ以外は比較例である。

【0031】

【表3】

安定化効果（製剤の外観）

皮膜層／核部分	1	2	3	4	5
I 開始時	C	A	A	A	A
60℃；7日後	E	C	C	C	C
40℃ 75%相対湿度；7日後	F	B	B	B	B
II 開始時	A	A	A	A	A
60℃；7日後	E	A	A	A	A
40℃ 75%相対湿度；7日後	E	A	A	A	A

表中：A：白色，B：褐色がかった白色，C：薄褐色，30%かった白色）と評価された試料は外観の変化を殆ど示さなかったが、割れた表面では変色が少し見られた。

【0032】上の表でA（白色）と評価された試料はすべて、割れた表面でも変色を示さなかった。B（褐色が※

【0033】実施例2

中間被覆層なしのベレット

I	マンニトール粉末	16150g
	無水ラクトース	800g
	ヒドロキシプロピルセルロース	600g
	微結晶セルロース	400g
II	オメブラゾール	2000g
	ラウリル硫酸ナトリウム	50g
	燐酸水素二ナトリウム	80g
	蒸留水	4400g

【0034】乾燥成分（I）をミキサーで予備混合した。懸濁したオメブラゾールを含む顆粒化液体（II）を添加し、得られた塊を適当な粘度に湿潤混合した。湿っ★

★た塊を押出機でプレスし、ベレットに球状化した。ベレットを乾燥し、適当な粒径範囲に分粒した。

【0035】

中間被覆ベレット

	中間被覆層なしのオメブラゾールベレット	6000g
III	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	240g
	蒸留水	4800g

ポリマー溶液（III）を中間被覆層なしのベレット上に流 50 動床装置でスプレーした。スプレーガンは流動床の上に

置かれた。

* * 【0036】

腸溶皮膜被覆ベレット

	中間被覆ベレット	500g
IV	— ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57g
	セチルアルコール	3g
	アセトン	540g
	— エタノール	231g

【0037】ポリマー溶液 (IV) を流動床装置内で床の上に置いたスプレーガンで中間被覆ベレットの上にスプレーした。水分含有量0.5%に乾燥後、腸溶皮膜ベレットを分粒し、硬ゼラチンカプセルに225mgの量を充填したが、この量はオメブラゾール20mgに相当した。30個のカプセルを乾燥剤と共に密閉容器に詰めた。

※本実施例では、中間被覆層として種々のポリマー、たとえばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコールを使用することができることを示す。

【0039】

【0038】実施例3

※

中間被覆層なしのベレット

I	— マンニトール粉末	1620g
	無水ラクトース	80g
	ヒドロキシプロピルセルロース	60g
	微結晶セルロース	40g
II	— オメブラゾール	200g
	ラウリル硫酸ナトリウム	1.0g
	磷酸水素二ナトリウム	9.3g
	— 蒸留水	515g

中間被覆層のないベレットは実施例2に記載の通り調製された。 ★【0040】

★

中間被覆ベレット

	中間被覆層なしのオメブラゾールベレット	500g
III	— ポリビニルピロリドン	20g
	— エタノール	400g

中間被覆ベレットは実施例2に記載した通りに調製された。 ☆【0041】

☆

腸溶皮膜被覆ベレット

	中間被覆ベレット	500g
IV	— ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	45g
	セチルアルコール	5g
	アセトン	219g
	— エタノール	680g

腸溶皮膜を施したベレットは実施例2に記載したように調製した。 ◆【0042】実施例4

◆

中間被覆層なしのベレット

I	— マンニトール粉末	1610g
	無水ラクトース	80g
	ヒドロキシプロピルセルロース	60g
	微結晶セルロース	40g
II	— オメブラゾール	200g
	Pluronic F68	10g
	磷酸水素二ナトリウム	24g
	— 蒸留水	450g

中間被覆層のないベレットは実施例2に記載した通りに調製された。 【0043】

13	14
<u>中間被覆ベレット</u>	
中間被覆層なしのオメブラゾールベレット	500 g
III — ポリビニルピロリドン	30 g
— エタノール	400 g

中間被覆ベレットは実施例2に記載した通りに調製された。 * 【0044】

<u>腸溶皮膜被覆ベレット</u>	
中間被覆ベレット	500 g
IV — ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	45 g
— セチルアルコール	5 g
— メチレンクロライド	371 g
— エタノール	680 g

腸溶皮膜ベレットは実施例2に記載の通りに調製された。

【0045】 実施例5

本実施例は腸溶皮膜材料として種々のポリマーたとえば、セルロースアセテートフタレート、ポリ(ビニルアセテート/ビニルアルコールフタレート)、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ポリ(メタクリル酸/メタクリル酸メチルエステル)、ポリ(アクリル酸/メタクリル酸メチルエステル)を使用することができるところを示す。そのポリマーは可塑剤、たとえばポリ※

※エチレングリコール、トリアセチン、ジメチルポリシロキサン、Citroflex (商品名、商標)、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ジエチルフタレートと共に/なしで適用することができる。腸溶皮膜ベレットもまた水をベースにしたポリマー分散液、たとえばAquateric (商品名:FMC Corporation), Eudragit L 100-55 (商品名、商標), Coating CE 5142 (BASF)から製造できる。

【0046】

<u>中間被覆層なしのベレット</u>	
I — ラクトース粉末	277 g
— 無水ラクトース	118 g
— ヒドロキシプロピルセルロース	25 g
— コロイド状シリカ	25 g
II — オメブラゾール	50 g
— ラウリル硫酸ナトリウム	5 g
— 燐酸水素二ナトリウム	2 g
— 燐酸二水素ナトリウム	0.1 g
— 蒸留水	170 g

中間被覆なしのベレットは前記と同様にして調製した。

★中間被覆層を施した。

【0047】 中間被覆ベレット

【0048】

中間被覆層なしのベレットは実施例2に記載した通りに★

<u>腸溶皮膜被覆ベレット</u>	
中間被覆ベレット	500 g
III — Eudragit L 100	45 g
— ステアリルアルコール	4.5 g
— エタノール	1320 g

腸溶皮膜ベレットは上記と同様に調製した。

オメブラゾールのナトリウム塩の場合の配合処方

【0049】 実施例6

15	16
<u>中間被覆層なしのベレット</u>	
I	オメプラゾールナトリウム塩 339g
	マンニトール粉末 2422g
	無水ラクツール 120g
	ヒドロキシプロピルセルロース 90g
	微結晶セルロース 60g
II	ラウリル硫酸ナトリウム 7g
	蒸留水 650g

製剤はオメプラゾールナトリウム塩を混合物Iの他の成分と共に添加する以外は実施例2に記載した通りに調製*10 【0050】

<u>中間被覆ベレット</u>	
	中間被覆層なしのベレット 500g
III	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 20g
	水酸化アルミニウム/炭酸マグネシウム 4g
	蒸留水 400g
	IIIで中間被覆したベレット 500g
IV	ヒドロキシプロピルメチルセルロース 20g
	蒸留水 400g

2つの中間被覆層、IIIとIVは前述したように流動床装置で連続的に中間被覆なしのベレットに適用された。 ※【0051】

<u>腸溶皮膜被覆ベレット</u>	
	中間被覆ベレット 500g
V	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート 57g
	セチルアルコール 3g
	アセトン 540g
	エタノール 231g

腸溶皮膜を被覆したベレットの製造は実施例2に記載した通りに行われた。 ★【0052】 実施例7、8
★ オメプラゾールのマグネシウム塩の場合の配合処方

<u>中間被覆層なしのベレット</u>		実施例No.	
		7	8
I	オメプラゾールのマグネシウム塩	222g	222g
	マンニトール粉末	1673g	1473g
	微結晶セルロース	100g	100g
	水酸化マグネシウム	-	200g
II	ラウリル硫酸ナトリウム	5g	5g
	蒸留水	500g	375g

製剤はオメプラゾールマグネシウム塩を混合物Iの他の成分と共に添加する以外は実施例2に記載の通りに作ら☆ 【0053】

<u>中間被覆ベレット</u>		実施例No.	
		7	8
	中間被覆層なしのベレット	500g	
III	ヒドロキシプロピルメチルセルロース	200g	
	蒸留水	400g	

ベレットは実施例2に記載した通りに調製された。 【0054】

17

18

腸溶皮膜被覆ペレット

		実施例No.
		7, 8
中間被覆ペレット		500g
IV	ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57g
	セチルアルコール	3g
	アセトン	540g
	エタノール	231g

腸溶皮膜ペレットは実施例2に記載した通りに調製された。
*【0055】実施例9、10
*10 錠剤の製造

錠剤核部分

		実施例No.
		9, 10
I	オメブラゾール	400g
	オメブラゾールナトリウム塩 (オメブラゾール400gに相当する)	— 426g
	無水ラクトース	1420g 1409g
	架橋ポリビニルピロリドン	100g 100g
	無水炭酸ナトリウム	15g —
II	メチルセルロース	12g 12g
	蒸留水	200g 200g
	ステアリン酸マグネシウム	30g 30g

粉末混合物Iは溶液IIにより注意深く均質化し、粒状化された。湿ったその塊を流動層乾燥機で50℃の導入空気を用いて30分間乾燥した。乾燥混合物は次いで0.5mmの孔を有する篩を通過させた。ステアリン酸マグネシウムと混合後、顆粒を錠剤成形機で6mmパンチを用いて錠剤にした。錠剤の重量は100mgであった。

【0056】中間被覆コーティング

※

無水ラクトース	4000g
ポリビニルピロリドン (PVP)	180g
エタノール 95%	420g
ステアリン酸マグネシウム	42g

を次のようにして製剤した。ラクトースをPVPのエタノール溶液で粒状化し、乾燥した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを混合した。粒状塊を実施例9を錠剤核部分の周囲にマネスティドライコタ (Manesty DryCota: 商品名、商標) 錠剤成形機を用いて乾燥被覆した。乾★

※オメブラゾールを含む錠剤に、穿孔コーティングパン装置を用いて水溶液から約10重量%のヒドロキシプロピルメチルセルロースで中間被覆コーティングをした。オメブラゾールナトリウム塩を含む錠剤に乾燥コーティング技術を用いて中間被覆層をコーティングした。次の成分を含む錠剤顆粒:

★乾燥被覆された錠剤の錠剤重量は、475mgであった。各錠剤はオメブラゾール20mgを含んでいた。

【0057】腸溶皮膜コーティング

かくして得られた中間被覆された錠剤に同じコーティング溶液を用いて腸溶皮膜を被覆した:

ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	1500g
セチルアルコール	105g
メチレンクロライド	15000g
イソプロパノール	15000g
蒸留水	3150g

この皮膜は穿孔コーティングパン装置で適用された。錠剤1kgにつきほぼ1kgの量のコーティング溶液を適用した。

【0058】

【比較例】

比較例I、II、III

これらの比較例は中間被覆層が存在しない場合には、使用した緩衝塩が腸溶皮膜を施したオメブラゾールペレットの性質に影響を与えることを示す。製品に長期貯蔵期間を得るためには、大量の緩衝剤塩が必要である。同時にこのタイプのペレットは耐酸性が劣っている(上記実施例4を参照)。

中間被覆層なしのベレット

比較例No.

	I	II	III
I — マンニトール粉末	1610g	1610g	1610g
— 無水ラクトース	80g	80g	80g
— ヒドロキシプロピルセルロース	60g	60g	60g
— 微結晶セルロース	40g	40g	40g
II — オメブラゾール	200g	200g	200g
— Pluronic F68	10g	10g	10g
— 磷酸水素二ナトリウム	2g	8g	24g
— 蒸留水	450g	450g	450g

中間被覆層なしのベレットは前記実施例2に記載の通り * 【0059】
に調製された。

*

腸溶皮膜被覆ベレット

中間被覆層なしのベレット	500g
III — ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	45g
— セチルアルコール	5g
— メチレンクロライド	371g
— エタノール	680g

腸溶皮膜を施したベレットは前記実施例2に記載の通り 20※この配合処方前記実施例6と同じであるが、中間被覆層は使用しなかった。

【0060】比較例IV

※

中間被覆層なしのベレット

I — オメブラゾールナトリウム塩	339g
— マンニトール粉末	2422g
— 無水ラクトース	120g
— ヒドロキシプロピルセルロース	90g
— 微結晶セルロース	60g
II — ラウリル硫酸ナトリウム	7g
— 蒸留水	650g

製剤は実施例6に記載した通りに調製された。 ★ ★ 【0061】

腸溶皮膜被覆ベレット

中間被覆層なしのベレット	500g
III — ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57g
— セチルアルコール	3g
— アセトン	540g
— エタノール	231g

腸溶皮膜を施したベレットは実施例2に記載したように ☆ 【0062】比較例Vこの配合処方は前記実施例8と同製剤した。 ☆ じであるが、中間被覆層は使用しなかった。

中間被覆なしのベレット

I — オメブラゾールマグネシウム塩	222g
— マンニトール粉末	1473g
— 微結晶セルロース	100g
— 水酸化マグネシウム	200g
II — ラウリル硫酸ナトリウム	5g
— 蒸留水	375g

製剤は実施例8に記載した通りに調製された。 【0063】

21	22
腸溶皮膜被覆ペレット	
中間被覆層なしのペレット	500g
III ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート	57g
セチルアルコール	3g
アセトン	540g
エタノール	231g

ペレットは実施例2に記載した通りに調製した。

【0064】腸溶皮膜被覆ペレットの性質

前記実施例2～8と比較例I～Vとによる製剤について次の研究を行なった。

耐酸性

配合組成物の耐性を次のようにして調べた。配合組成物を胃液USP（酵素なし）に37℃で（攪拌速度）1000r/minで添加した。2時間後、組成物中の元のままに残っているオメブラゾールの量を測定した。 *

*緩衝溶液での溶解速度

小腸での溶解速度を確かめるために、配合組成物を緩衝溶液に添加した。緩衝溶液37℃、USP溶解装置 No. 2（攪拌速度）100r/min。10分または30分後、溶解したオメブラゾールの量を測定した。結果は次の表4に示す。

【0065】

【表4】

実施例No	オメブラゾール含有量 (mg/g)	耐酸性 2時間後元のままの オメブラゾール量(%)	種々のpHにおいて10分または30分 後のオメブラゾール溶解量(%)	pH	分
2	89.2	95	100	6.8	10
3	90	96	91	6.0	10
4	88	89	*)		
5	82	93	70	7.5	30
6	81.3	87	93	6.8	10
7	91	95	**)		
8	89	98	**)		
I	93	97	*)		
II	92	94	*)		
III	94	58	*)		
IV	86.5	4			
V	91	93	**)		

【0066】*) 配合組成物の安定性は乾燥具をも含むガラス瓶内での貯蔵中に調べた。50℃で1ヶ月貯蔵後、実施例4による組成物は外観または物理化学的特性の変化なく、実質的に元のままであった。比較例IとIIによるペレットは分解のために褐色になるが、比較例II Iによるペレットは元の白色のままであった。**) 実施例7、8による組成物は白色でコーティング工程によって影響を受けなかった。比較例Vによる腸溶皮膜被覆ペレットは、腸溶皮膜コーティングが実施例8による核部分に直接適用された場合、腸溶皮膜コーティング工程中にすでに変色した。

【0067】その他の比較テスト

この例は本発明による製剤の湿分が貯蔵安定性に及ぼす効果を証明する。本発明によるオメブラゾールペレットの安定性が高水分含有量を有するオメブラゾールのそれと比較された。オメブラゾールペレットは本発明により1%の水分量で調製された。同じ組成物の他の2つの部分をそれぞれ2%と5%の水分量に調整した。乾燥剤を

含まない密閉容器に詰めた3つの組成物を50℃で1ヶ月間貯蔵した。その後、その包装を開けて、ペレットをオメブラゾールの量についてHPLCによって分析した。本発明による組成物は当初の値の98.5%のオメブラゾール含有を有していた。水分2%、5%をそれぞれ有する他の2つの組成物は実質上完全に分解され、元のままのオメブラゾールはほんの痕跡量を有するにすぎなかった。

【0068】考察

表4に示した結果から、受容できる耐酸性を有するオメブラゾール含有配合組成物は慣用の腸溶皮膜コーティング技術を用いることによって調製することができる（例えば比較例I、II、V参照）ことが分かる。しかし、比較例I、II、Vによる組成物の貯蔵安定性は、昇温貯蔵温度で短時間貯蔵中（比較例I、II）または腸溶皮膜コーティング工程中（比較例V）に既にオメブラゾールの分解を示す変色が起こっているため、許容できないことも明らかである。

【0069】核部分におけるアルカリ物質の量がオメブラゾールが受容できる貯蔵安定性を有する（比較例III）レベルまで増加させられるか、またはオメブラゾールのアルカリ反応塩が核部分の調整に使用（比較例IV）されるならば、その場合、本発明の分離層がないと、酸媒体中での耐溶解性は受け入れ難いほど低くなり、活性物質の大部分またはすべてが胃の中で既に分解して、従ってそれは胃酸分泌に何の効果も持たない。

【0070】調製が本発明によってたとえば実施例4のように行われるとき、長期貯蔵中良好な安定性のみならず胃液に対する良好な耐性が得られる。これは許容できる耐酸性と許容できる貯蔵安定性のどちらかが達成できるが、両方ともはそうでない比較例I、II、IIIの配合組成物と対照的である。同じ比較は本発明の実施例7と8による配合組成物と、分離層がない比較例Vによる配合組成物との間であることができる。実施例7と8は緩衝剤、水酸化マグネシウムが実施例8の核部分に含まれていた点で異なる。これは実施例7と比較して、実施例8の貯蔵安定性のみならず耐酸性をさらに改善する。さらに他の比較テストは製剤中における低水分の重要性が大きいことを示す。

【0071】かくして、長期貯蔵中良好な安定性と投与後胃に滞留中良好な安定性を与えるオメブラゾールの経口投与用医薬製剤を調製するためには、その製剤は次のようにして作られる：

（a）オメブラゾールをアルカリ化合物と共にまたはオメブラゾールのアルカリ塩を所望によりアルカリ化合

物と共に混合したものを核部分中に入れる。

（b）核部分を1層以上の不活性、水溶性が水で急速に分解する層で中間被覆するが、この層はアルカリ核を腸溶皮膜と分け隔てる。中間被覆層は、任意にpH緩衝剤化合物を含んでいてもよい。

（c）中間被覆された核部分は、任意に可塑剤を含む酸不溶性腸溶皮膜で被覆される。

【0072】生物薬剤学的研究

実施例2による硬ゼラチンカプセルが12人の健康な若い男性ボランティアに次の様に投与された：実験日の前夜午後10時以降断食した後の朝にボランティアが実験室にやって来た。0時間の血液試料が取られた。実施例2によるオメブラゾールカプセル1個が150mlの水と水道水と共に投与された。その日のうちにさらに血液試料が取られた。別の実験において、同じボランティアは、重炭酸ナトリウム水溶液に微粉砕オメブラゾールを懸濁した液の形で20mgのオメブラゾールを投与された。オメブラゾールの胃の中での分解を最小に減らすために、重炭酸ナトリウム溶液がオメブラゾール懸濁液の投与直前と、さらに薬品服用後10分間隔で4回、与えられた。オメブラゾールの血漿中の濃度は高圧液体クロマトグラフィーによって分析された（Perssonら：Scand. J. Gastroenterol. 1985, 20 (Suppl. 108), 71-77）。平均血漿濃度を表5に示す。

【0073】

【表5】

25

26

実施例2による硬ゼラチンカプセルとして、および微粉碎オメプラゾールの重炭酸ナトリウム溶液中の懸濁液として、オメプラゾール20mgの1回経口投薬量を与えられた後の血漿濃度 ($\mu\text{mol/l}$)。

時間 (分)	カプセル	懸濁液
1 0		0.8 4
2 0		0.9 0
3 0	0.0 3	0.8 4
4 5		0.6 4
6 0	0.2 2	0.4 4
9 0	0.3 6	0.2 4
1 2 0	0.3 9	0.1 3
1 5 0	0.2 9	
1 8 0	0.2 0	0.0 4
2 1 0	0.1 0	
2 4 0	0.0 5	0.0 1
3 0 0	0.0 2	0
3 6 0	0.0 1	
4 2 0	0	

【0074】血漿濃度は異なる時間でピークに達するが、2つの組成物は生物的に等価である。懸濁液と比較したカプセルの平均相対バイオアベイラビリティは $85 \pm 23\%$ (S. D.) であった。この比較は個々の血漿濃度対時間カーブでの総面積に基づいていた。従って、本発明によるカプセルを調製することによって、同量の

超微粉碎活性化合物を含む懸濁液と同じバイオアベイラビリティを持った製剤を得ることができる。しかしながら、懸濁液を投与するときは、患者にはオメプラゾールの胃内での予備吸収・分解を最小にするために、屢々重炭酸ナトリウムも与えなければならないことに注意すべきである。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁵

A 61 K 47/38

識別記号

庁内整理番号

D 7433-4C

F I

技術表示箇所

(72)発明者 安村 満
兵庫県西宮市松園町 5 丁目 37
(72)発明者 森垣 聡
兵庫県多可郡八千代町中野間 275-84

(72)発明者 小田 稔
大分県中津市大字湯屋 304-24
(72)発明者 大石 直寛
福岡県築上郡新吉富村大字垂水 1342-1